



УДК 616.89-008.45-08-055.6:314.6-058.66

## НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПОТОМКОВ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

**В.Н. ДЖАГИНЯН***Луганский государственный  
медицинский университет,  
Украина**e-mail: vikadjaginyan@mail.ru*

На основании клинико-неврологического, психологического и электрофизиологического обследования 34 пациентов с ДЭИст. с когнитивными нарушениями показана высокая эффективность комплексного лечения с включением препарата цитиколин (200мг 3 раза в день внутрь в течение 1 мес.). Препарат снижал выраженность клинических синдромов заболевания, улучшал психические функции пациентов и исследуемые электрофизиологические показатели.

Ключевые слова: цитиколин, когнитивные нарушения.

**Актуальность проблемы.** Состояние нервно-психического здоровья потомков участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на ЧАЭС (Чернобыльской атомной электростанции) привлекает к себе обоснованное внимание многих клиницистов, ученых не только Украины, но и других стран СНГ. Это связано с тем, что в данной популяции населения регистрируется рост заболеваний центральной нервной системы (в 1,5-2 раза), желудочно-кишечной системы, бронхо-легочного аппарата, кардиоваскулярной системы (в 3-6 раз), эндокринопатий в 2-4 раза, хромосомных aberrаций в (1,5-3 раза) [3, 5, 8].

В литературе описан синдром «полиморбидной патологии» не только у УЛПА на ЧАЭС непосредственно ликвидаторов, но и у их потомков.

К сожалению, нервная система не является интактной к радиоактивно индуцированному влиянию, наоборот, мишенью становятся филогенетически молодые ее образования, например, структуры лимбико-ретикулярного комплекса [9].

Многие исследователи констатируют высокий уровень поражения нервной системы как у детей ликвидаторов, так у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Среди ведущих неврологических синдромов выделены вегетативная дисфункция, дисциркуляторная энцефалопатия, врожденные аномалии развития, гетеротопия, олигофрения, множественные дисплазии интракраниальных сосудов, ликворной системы, мозговой ткани, прогрессирующая гипоталамо-гипофизарная недостаточность [10].

Наиболее часто встречаемым клиническим синдромом церебральных изменений у потомков УЛПА на ЧАЭС является легкое снижение когнитивных функций [7]. Поэтому актуальным направлением данной проблемы является усовершенствование методов их ранней диагностики, а самое главное, эффективного лечения и профилактики. С целью коррекции нейровегетативных, и в том числе когнитивных нарушений у потомков УЛПА на ЧАЭС с успехом применяются вегетокорректирующие препараты, нейротропные витамины, психоадаптогены, ноотропы [12]. В определенной мере, они оказывают позитивный эффект на течение заболевания, однако представленные в литературе сообщения не систематизированы.

В неврологической практике накоплен положительный опыт по использованию в качестве нейропротектора препарата цитиколин в лечении острых церебральных сосудистых синдромов [18,19]. Вместе с тем, недостаточно глубоко изучен вопрос по применению пероральной формы цитиколина в лечении легких когнитивных расстройств у потомков УЛПА на ЧАЭС. Основанием к использованию данного препарата является его мультимодальное действие. Цитиколин воздействует на метаболизм нейронов путем ингибирования перекисного окисления липидов, стимуляции природных антиоксидантных систем организма, интенсификации, синтеза нейромедиаторов ацетилхолина норадреналина и их передачи [15,21]. Опубликованные результаты контролируемых клинических исследований при хронической цереброваскулярной недостаточности свидетельствуют об эффективности цитиколина в лечении таких клинических симптомов заболевания как головная боль, снижение внимания и памяти [16,17,20].

**Целью** настоящего исследования явилась оценка эффективности цитиколина в комплексном лечении легких когнитивных расстройств у потомков УЛПА на ЧАЭС на основании изучения динамики клинической картины заболевания, психометрических и нейрофизиологических показателей.

**Материалы и методы.** Было проведено комплексное клинико-неврологическое наблюдение за 34 пациентами, отцы которых принимали участие в ликвидации последствий



аварии на ЧАЭС в 1986 году. Среди обследуемых было 23 osoby женского пола и 11 – мужского в возрасте 16-25 лет (средний возраст составил  $19,0 \pm 3,6$  лет) с дисциркуляторной энцефалопатией Iст. (критерии включения). Диагноз устанавливали при наличии у пациентов признаков общего сосудистого заболевания (артериальная гипо-, гипертензия, вазомоторная дистония) и жалоб на частую головную боль, головокружения, нарушения памяти, снижение работоспособности. Основанием служило сочетание двух или более перечисленных признаков, отмечавшихся не реже 1 раза в неделю на протяжении не менее 3-х последних месяцев. Критериями исключения из исследования служили врожденная гидроцефалия, эпилепсия, детский церебральный паралич, черепно-мозговые травмы, перинатальная энцефалопатия, олигофрения, почечная или печеночная недостаточность, пролапс митрального клапана, миокардиты. В процессе наблюдения за пациентами были использованы традиционные общеклинические методы исследования, углубленное изучение неврологического статуса и состояния вегетативной нервной системы [6].

При исследовании действия препарата на состояние высших психических функций использовали комплекс психологических методик: исследование объема внимания по таблицам Шульте, исследование продуктивности и точности внимания по коррекционной пробе Бурдона, двигательной пробы для исследования кинетических процессов по коэффициенту асимметрии и количеству ошибок, ассоциативный эксперимент для исследования свободных вербальных ассоциаций их количества и качества, исследование объема оперативной и кратковременной памяти по времени запоминания 10 слов (А.Р. Лурия) и качеству воспроизведения [14].

Нейрофизиологические методы исследования включали электроэнцефалографию (ЭЭГ) с анализом спектральной мощности (быстрое преобразование Фурье) и когнитивные вызванные потенциалы.

Как уже было отмечено, основную группу составили 30 пациентов с ДЭ I ст., которые принимали традиционное лечение (витамины группы В, седативные препараты, вегетокорректоры) в сочетании с цитиколином в следующей дозировке 2 мл (200мг) трижды в сутки на протяжении 5 недель. Контрольную группу составили 20 пациентов с ДЭ Iст., которые получали только общепризнанное лечение. Клинический, нейрофизиологический и психологический контроль проводили до лечения, на 30-е сутки. Для статистического анализа результатов исследования использовали метод Стьюдента ( $t$  – критерий).

**Результаты исследования.** Среди субъективных симптомов заболевания ведущими были повышенная утомляемость – у 30 (100%), снижение памяти – у 29 (97%), головная боль – у 29 (97%), нарушение сна – у 26 (87%), головокружения – у 10 (33%) обследуемых, снижение внимания – у 16 (53%), неустойчивое АД – у 14 (47%) особ.

Неврологическая симптоматика была представлена преимущественно вегетативной дисфункцией перманентного или пароксизмального характера (97%), рефлексом орального автоматизма (40%), оживлением сухожильных и периостальных рефлексов (53%).

Среднее систолическое АД до лечения составило  $127 \pm 3,0$  мм рт.ст., среднее диастолическое –  $85,0 \pm 2,0$  мм рт. ст., средняя частота сердцебиения –  $70,0 \pm 2,0$  уд. в минуту. Средний показатель объема внимания у обследуемых пациентов до лечения соответствовал нижней границе нормы, хотя у 8 (24%) пациентов он был снижен, что коррелировало с их жалобами на рассеянность, повышенную отвлекаемость, уменьшение концентрации внимания и работоспособность. Объем оперативной памяти был снижен в легкой степени у 21 (62%), в средней у 7 (20%) пациентов. Среднегрупповые показатели объема оперативной и кратковременной памяти, а также скорости счетных (интеллектуальных) операций указывали на легкую степень изменения этих функций.

Основные типы допущенных больными при выполнении психологических тестов ошибок (повторы одних и тех же слов, перескакивание через десяток, замена слов близкими по звучанию и значению) говорили о нарушении динамики протекания психических процессов – торможения, инертности, импульсивности, аспонтанности. На фоновых ЭЭГ у большинства – 24 (80%) обследований доминировал основной  $\alpha$  – ритм. При этом, у 18 пациентов амплитудный уровень ЭЭГ был нормальным, у 4 – сниженным, у 2 – высоким.

В 6 (20%) наблюдениях отмечался уплощенный амплитудный уровень ЭЭГ с усилением  $\alpha$  – ритма и значительной выраженностью низко амплитудной медленноволновой активности, в основном в  $\delta$  – диапазоне. Низкоамплитудная ЭЭГ в целом, имела место у 10 (33%) пациентов. Сохранность реакции активации при световом раздражении отмечалось у всех пациентов, сохранность реакции усвоения ритмов – у 20 (67%), ослабление этой реакции – у 10 (33%). Реакция на гипервентиляцию была адекватной во всех наблюдениях. Описанные изменения ЭЭГ свидетельствовали о наличии у обследованных до лечения легких диффузных изменений биоэлектрической активности мозга при нормальных реакциях на функциональные нагрузки. Когнитивные ВП Р300 до лечения характеризовались негрубым увеличением латентности и некоторым снижением амплитуды пика. На фоне проведенной терапии было установлено улучшение



ние состояния у всех 30 (100%) обследуемых основной группы и 16 (80%) контрольной. Позитивный клинический эффект характеризовался достоверным уменьшением выраженности основных клинических симптомов болезни к моменту окончания лечения цитиколином (рис.1). У потомков УЛПА на ЧАЭС нивелировали субъективные симптомы заболевания. Так, головная боль уменьшилась у 69% пациентов, повышенная утомляемость, соответственно – у 67%, нормализовался сон у 69% потомков, улучшилась память – у 65% обследованных. В контрольной группе на фоне проводимой терапии отмечалась сглаженность симптомов заболевания, однако более резистентной к лечению оказалась функция памяти (35%). Вероятно, этот факт свидетельствует об отстроченности терапевтического эффекта в отношении памяти.

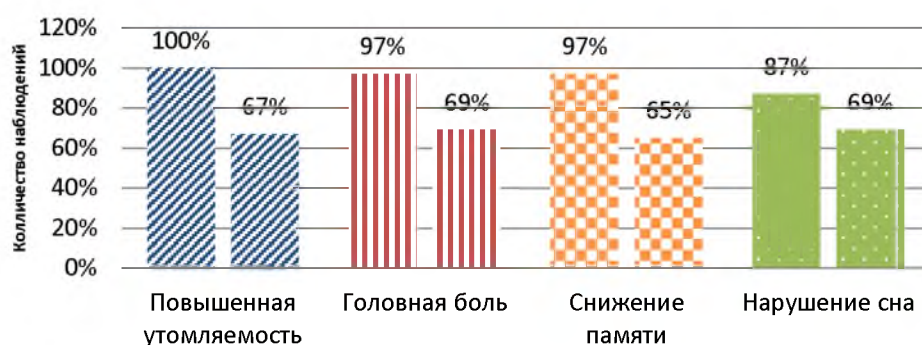


Рис. 1. Выраженность клинической симптоматики в процессе лечения у пациентов основной группы

У потомков УЛПА на ЧАЭС отмечалась позитивная динамика неврологической симптоматики на фоне организованной терапии с включением цитиколина. У 14 (47%) исчезла церебральная микросимптоматика (рефлексы орального автоматизма, гиперрефлексия физиологических рефлексов). В 86% наблюдений у потомков УЛПА на ЧАЭС восстановились вегетативные функции.

Гемодинамические показатели на фоне лечения цитиколином остановились стабильными, что представлялось важным при лечении пациентов с артериальной гипертензией.

Так, к моменту окончания лечения, систолическое АД составило  $120,5 \pm 2,1$  мм рт.ст., диастолическое  $81,7 \pm 1,3$  мм рт.ст., частота сердечных сокращений  $67,6 \pm 1,1$  уд. в мин.

Сопоставление результатов фонового нейропсихологического исследования с данными на 30-й день терапии выявило значимое повышение точности внимания, улучшение реципрокной координации, ряда показателей ассоциативных проб, объема оперативной памяти, уменьшение времени заполнения и числа ошибок в счетных операциях. Так, к середине курса лечения, число потомков УЛПА на ЧАЭС с нормальными показателями объема внимания увеличилось с 12 до 20. При этом, повышение среднего по группе объема внимания сопровождалось уменьшением количества допущенных обследуемыми ошибок и увеличением показателей продуктивности внимания за единицу времени.

На фоне лечения цитиколином отчетливо повысилась двигательная активность пациентов, сократилась двигательная асимметрия, что нашло отражение в положительной динамике показателей выполнения пациентами кинетических проб. Позитивные изменения к 30-му дню лечения коснулись и продуктивности речемыслительной деятельности потомков УЛПА на ЧАЭС, динамики ее протекания. Кроме того, увеличился объем оперативной и кратковременной памяти, сократились время запоминания и процент ошибок при воспроизведении, улучшилась счетная деятельность.

Перечисленные позитивные изменения свидетельствовали об улучшении механической памяти, повышении работоспособности больных, снижении и заторможенности интеллектуальных процессов (табл.1, рис.2). По окончании курса лечения с включением цитиколина отмечалось нарастание амплитуд ЭЭГ у пациентов с их исходно низким уровнем, в результате чего амплитудный уровень нормализовался.



Таблица

**Динамика нейропсихологических характеристик обследуемых основной группы на фоне лечения цитиколином ( $M \pm m$ )**

Показатель	До лечения	После лечения
Внимание: проба Шульте, сек.	44,1 $\pm$ 1,6	38,9 $\pm$ 1,5*
Память:		
Объем кратковременной памяти, число слов	7,4 $\pm$ 0,1	8,1 $\pm$ 0,1*
Объем оперативной памяти, число слов	5,4 $\pm$ 0,1	6,3 $\pm$ 0,1*
Время выполнения, С	142,9 $\pm$ 3,4	121,3 $\pm$ 3,2*
Ошибки, %	2,4 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,1*
Счет:		
Время, С	60,5 $\pm$ 3,0	40,6 $\pm$ 2,7*
Ошибка, %	2,8 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,001*
Ассоциации:		
Свободные: ошибки, %	6,8 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 0,3*
Глаголы:		
Число слов	24,3 $\pm$ 0,9	32,4 $\pm$ 1,0*
Ошибки, %	6,4 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,1*
Кинетика: ошибки, %	8,9 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,2*

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) с показателем до лечения.

Уподавляющего большинства больных 24 (80%) принимавших традиционную терапию, состояние памяти, улучшились, однако не было статистически достоверным. Улучшение электрогенеза мозга регистрировалось у 15 (30%) обследуемых.

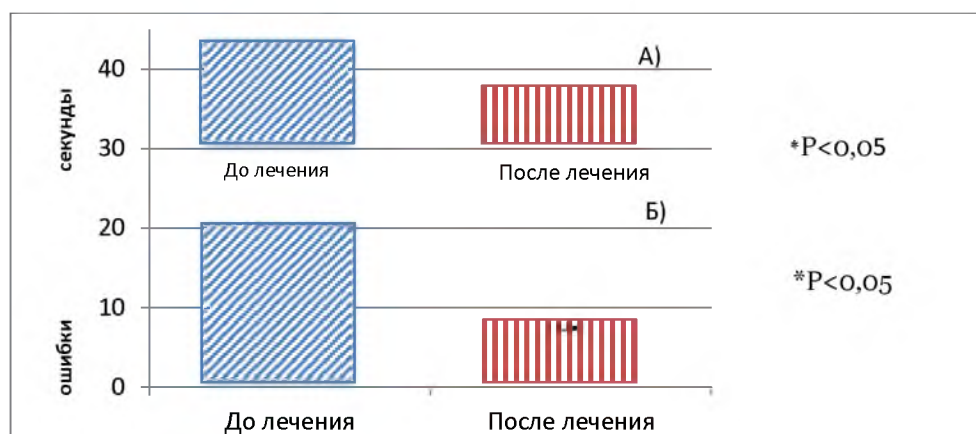


Рис. 2. Оценка функции внимания по пробам Шульте (А) и Бурдона (Б).

Примечание: \* – достоверные различия на уровне  $p < 0,05$  по сравнению с исходным периодом

**Выводы.** Проведенное исследование показало высокую эффективность цитиколина в комплексном лечении начальных проявлений хронической церебро-васкулярной недостаточности, манифестирующей легкой когнитивной дисфункцией у УЛПА на ЧАЭС. Терапевтическое действие препарата проявилось в уменьшении выраженности клинических симптомов болезни вплоть до их полного регресса. Нейропсихологический контроль лечения выявил позитивную динамику во всех пяти сферах психологической деятельности обследуемых: внимания, памяти, кинетики, вербальных ассоциаций, счета. Наиболее отчетливое улучшение наблюдалось в показателях рече-мыслительной деятельности, памяти и интеллектуальных операций, что свидетельствовало о повышении работоспособности больных, снижении утомляемости и устранении инертности интеллектуальных процессов. На ЭЭГ возрастал амплитудный уровень, улучшалась реакция на ритмическую фотостимуляцию, отмечалось суммарное нарастание мощности в диапазоне  $\beta$  – частот, что свидетельствовало об активирующем влиянии цитиколина на функциональное состояние структур головного мозга. Ноотропный эффект цитиколина подтверждался и улучшением параметров ВП – уменьшением латентности и увеличением амплитуды волны Р300. Полученные данные позволяют сделать следующие выводы, что тридцатидневный курс лечения цитиколином потомков УЛПА на ЧАЭС с легкими когнитивными расстройствами на фоне начальных проявлений нарушения кровоснабжения мозга в суточной дозе 600 мг в сутки дает положительный клинический результат и может быть рекомендован в комплекс реабилитационных мероприятий указанной категории населения.



### Литература

1. Амиразян, С.А. Некоторые аспекты терапии наиболее распространенной соматоневрологической патологии / С.А. Амиразян, С.М. Филиппова // Провизор. – 2008. – № 15. – С. 41-45.
2. Балева, Л.С. Программа принципов дифференцированного лечения и реабилитационных мероприятий у детей в соответствии с когортной принадлежностью, а также группы детей – инвалидов / Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, Е.Б. Лаврентьева // Пособие для врачей. – МЗ РФ. – М., 1998. – 11 с.
3. Бережанская, С.Б. Состояние здоровья детей, рожденных в семьях участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / С.Б. Бережанская и др. // Рос. педиатрический журнал. – 2002. – № 1. – С. 25-28.
4. Бирюков, А.П. Здоровье детского населения России, рожденного от участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / А.П. Бирюков, В.К. Иванов, Л.С. Балева // Здоровье детей и радиация: актуальные проблемы и решения. – М., 2001. – С. 131-135.
5. Бобильова, О.О. Оцінка та прогноз стану здоров'я дітей в залежності від радіоекологічної ситуації, що склалася внаслідок аварії на ЧАЕС : автореф. дис... канд. мед. наук : 14. 00. 07 // Ін – т педіатрії акушерства і гінекології АМН України. – К., 1994. – 24 с.
6. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / А. М. Вейн. – М.: Мед. информ. агентство, 1998. – 752 с.
7. Кондрашова, В.Г. Комплексна оцінка стану здоров'я дітей, які народилися від опромінених батьків / В.Г. Кондрашова, І.Є. Колпаков, Я.І. Абраменко, В.Ю. Вдовенко // Двадцять років чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: зб. тез міжнарод. Конф. – К., 2006. – С. 110-111.
8. Коренев, М.М. Лікувально-оздоровчі заходи на віддалених етапах спостереження у дітей та підлітків, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС / М.М. Коренев, В.М. Пономаренко, В.О. Сарана, О.І. Плехова та інші. – Х., 1996. – 23 с.
9. Мироненко, Т.В. Нейро-вегетативные нарушения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в резидуальном периоде / Т.В. Мироненко, А.П. Кладиев ; под. ред. проф. В.К. Ивченко. – Луганск, 2008. – С. 32-41.
10. Нягу, А.И. Нейропсихические показатели у детей, рожденных в семьях ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / А.И. Нягу, К.Н. Логановский. / Укр. мед. часопис. – 2002. – № 2 (2). – С. 33-44.
11. Петрук, Д.А. Стан здоров'я дітей. 15 років після Чорнобильської катастрофи / Д.А. Петрук. – 2001. – Т. 2. – С. 26-29.
12. Сипягина, А.Е. Принципы профилактики и терапии метаболических нарушений у детей, подвергшихся действию радиационного фактора / А.Е. Сипягина, Л.С. Балева, Е.Б. Лаврентьева, Р.Н. Терлецкая // Вопросы педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2006. – Т. 3. – № 4. – С. 59-64.
13. Сипягина, А.Е. Нервно-психическое здоровье детей, родившихся от родителей-участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / А.Е. Сипягина, Н.К. Сухотина, М.А. Генгер // Сборник научных трудов конференции «Современные проблемы социальной педиатрии и организации здравоохранения». – СПб., 2006. – С. 210-213.
14. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / под. ред. А. Н. Белова, О.Н. Щепилова. – М.: Антидор, 2002. – 440 с.
15. D'Orlando, K. J. Jr.- Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury / K. J. D'Orlando, B.W. Sandage // Neurol. Res. – 1995. – V. 17. – P. 281-4.
16. Garcha-Cobos, R. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative / R. Garcha-Cobos, A. Frank-Garcha, M. Gutierrez-Fernandez, E. Dhez-Tejedor // J. Neurol. Sci. – 2010. – V. 299. – P. 188-192.
17. Saver, J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair / J. L. Saver // Rev. Neurol. Dis. – 2008. – V. 5(4). – P. 167-177.
18. Secades, J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update / J.J. Secades, J.L. Lorenzo // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2006. – (Suppl. B). – P. 1-56.
19. Secades, J.J. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre pilot study / J.J. Secades, J. Alvarez-Sabon, F. Rubio et al. // Cerebrovasc. Dis. – 2006. – V. 21 (5-6). – P. 380.
20. Spiers, P.A. Citicoline improves verbal memory in aging / P.A. Spiers, D. Myers, G.S. Hochanadel et al. // Arch. Neurol. – 1996. – Vol. 53. – P. 441.
21. Fioravanti, M. Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment / M. Fioravanti, A. E. Buckley // Clin. Interv. Aging. – 2006. – Vol. 1. – P. 247-251.



## **NEW DIRECTIONS IN TREATMENT OF KOGNITIV DISFUNCTION FOR THE DESCENDANTS OF PARTICIPANTS OF LIQUIDATION OF CONSEQUENCES OF FAILURE ON CHAES**

**V.N. DZHAGINYAN**

*Lygansk State Medical University,  
of Ukraine, Lygansk*

*e-mail: vikadzhaginyan@mail.ru*

On the basis of clinico-neurological, psychological and electro-physiological inspection of 34 patients with cognitive violations the high holiatry with including of preparation of citikoline (200mg 3 times on a day inwardly during 1 month) was stated. Preparation reduced expressed clinical syndrome, improved psychical functions of a pacient.

Key words: citicoline, cognitive violations.